



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/165		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/36744 (43) Date de publication internationale: 27 août 1998 (27.08.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00320 (22) Date de dépôt international: 19 février 1998 (19.02.98)		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Données relatives à la priorité: 97/02094 21 février 1997 (21.02.97) FR		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BRILEY, Michael [FR/FR]; Les Grèzes, La Verdarié, F-81100 Castres (FR). PROST, Jean-François [FR/FR]; 20, rue Albert Joly, F-78000 Versailles (FR).			
(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Régimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			
<p>(54) Title: USE OF MINALCIPRAN AND ITS DERIVATIVES FOR PREPARING A MEDICINE FOR TREATING CERTAIN PSYCHIATRIC DISEASES</p> <p>(54) Titre: UTILISATION DU MINALCIPRAN ET DE SES DERIVES POUR LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT DE CERTAINES MALADIES PSYCHIATRIQUES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use of minalcipran for preparing a medicine for treating certain psychiatric diseases such as panic, post-traumatic, obsessional-compulsive disorders, drug addiction disintoxication, sleeplessness, pre-menstrual dysphoria and eating disorders.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'utilisation du milnacipran pour la préparation d'un médicament est destiné au traitement de certaines maladies psychiatriques comme les attaques de panique, les troubles post-traumatiques, la phobie sociale, les troubles obsessionnels-compulsifs, la désintoxication toxicomaniac, les troubles du sommeil, les troubles dysphoriques prémenstruels et les troubles de l'alimentation.</p>			
<p>Express Mail Label No. EL514040431US</p> <p>Docket: CYPR-023/00US.</p> <p>USSN: 10/014,149</p> <p>Ref. No. F5</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

1

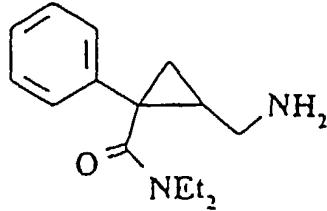
Utilisation du milnacipran et de ses dérivés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de certaines maladies psychiatriques

5 La présente invention concerne l'utilisation du milnacipran pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de certaines maladies psychiatriques comme les attaques de panique, les troubles post-traumatiques, la phobie sociale, les troubles obsessionnels-compulsifs, la 10 désintoxication toxicomaniaque, les troubles du sommeil, les troubles dysphoriques prémenstruels et les troubles de l'alimentation.

Le traitement de la plupart des maladies psychiatriques précitées a déjà été décrit mais présente 15 souvent une efficacité limitée.

Les attaques de paniques sont traitées classiquement par l'alprazolam, les troubles obsessionnels compulsifs par la clomipramine et les troubles du sommeil par les benzodiazépines. Aucun traitement n'est préconisé dans le 20 cas des troubles dysphoriques prémenstruels et de la désintoxication toxicomaniaque. En ce qui concerne les troubles post-traumatiques, la phobie sociale, la boulimie et l'anorexie, la prescription d'un antidépresseur tricyclique ou d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine a déjà été 25 proposée (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Ed. (1995), Hardman J.G., Linbird L.E., Molinof P.B., Ruddon R.W., Goodman Gilman A., Ed. McGraw-Hil, New York).

30 Le milnacipran, de formule 1,



1

revendiqué dans le brevet FR 81 12312 déposé au nom de la 35 Demanderesse, est un composé nouvellement développé en tant qu'antidépresseur.

Son mécanisme d'action original implique l'inhibition sélective de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine sans aucun effet sur les récepteurs post-synaptiques.

5 Pendant le développement clinique du milnacipran, il a été constaté de manière inattendue que l'utilisation du milnacipran permet non seulement de traiter les patients souffrant d'une dépression majeure, mais aussi de traiter d'autres maladies psychiatriques.

10 La présente invention concerne donc l'utilisation du milnacipran pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des attaques de panique, troubles post-traumatiques, phobie sociale, troubles obsessionnels-compulsifs, désintoxication 15 toxicomaniaque, troubles du sommeil, troubles dysphoriques prémenstruels et troubles de l'alimentation.

Le milnacipran utilisé peut être dextroglyre, lévogyre ou un mélange des deux isomères en toute proportion, y compris le mélange racémique.

20

Etudes cliniques

Forme galénique utilisée : gélule 25 ou 50 mg

Dosage pratiqué : 50 à 300 mg/jour en deux prises matin et soir au cours du repas.

25 · Attaques de panique :

Dix patients souffrant d'attaques de panique, définies suivant les critères du DSM-III-R, ont reçu 100 à 150 mg/jour de milnacipran pendant huit à douze semaines.

30 Chez sept patients, la réponse était considérée bonne ou excellente avec une diminution de la fréquence et de l'intensité des attaques. Seulement trois patients ont signalé des effets secondaires principalement de nature gastrique.

35 · Troubles post-traumatiques :

Patients souffrant de troubles psychiques suite à un événement traumatisant (cinq accidents de la circulation

5 graves, deux agressions criminelles, deux viols, un braquage), à qui a été administré le milnacipran à des doses de 50 à 150 mg/jour pendant trois à neuf semaines. Neuf patients rapportaient une nette diminution des souvenirs envahissants ainsi qu'une diminution de leur comportement d'évitement de situations rappelant leur trauma.

10 · Phobie sociale :
Milnacipran, 50 à 200 mg/jour, a été administré pendant trois à dix semaines à treize patients souffrant de phobie sociale suivant la définition du DSM-IV. Neuf patients ont vu leur état s'améliorer avec notamment une diminution importante de l'anxiété d'anticipation et du comportement d'évitement des situations sociales. Chez 15 deux patients sur les six ayant souvent des attaques de panique en situation sociale, les attaques ont été éliminées et les autres ont vu leur intensité et leur fréquence se réduire.

20 · Troubles obsessionnels-compulsifs :
L'effet du milnacipran a été étudié chez neuf patients souffrant de troubles obsessionnels-compulsifs, définis suivant les critères du DSM-III. Après traitement à des doses allant de 200 à 300 mg/jour de milnacipran pendant des périodes de l'ordre de deux à dix mois, six patients ont eu une réponse considérée comme bonne ou excellente avec une diminution importante sur l'échelle de YBOC et l'échelle d'Hamilton de l'anxiété. Des effets secondaires digestifs ont été rapportés par quatre patients surtout au début du traitement.

25 · Désintoxication toxicomaniaque :
Vingt-deux patients en cours de désintoxication (sept de la cocaïne, quatre des amphétaminiques et onze de l'alcool) ont été traités par des doses de milnacipran de 50 à 150 mg/jour pendant trois à douze semaines, cinq

sur sept des cocainomanes, deux sur quatre des amphétaminomanes et huit sur onze des alcoolomanes ont rapporté des diminutions importantes de leur sensation de manque et une diminution de l'anxiété mesurée par l'échelle d'Hamilton, cinq patients ont signalé des nausées en début de traitement mais la sévérité n'était pas suffisante pour interrompre le traitement.

- Troubles du sommeil :
Milnacipran a été étudié chez vingt-quatre patients ayant des désordres primaires du sommeil. Douze patients souffraient d'insomnie primaire, neuf d'hypersomnie primaire et trois de narcolepsie. Leurs troubles de sommeil ont été confirmés, dans tous les cas, par polysomnographie. Milnacipran a été administré à des doses allant de 50 à 200 mg/jour pendant deux à six semaines. Les symptômes se sont "améliorés ou très améliorés" chez neuf patients souffrant d'insomnie, cinq patients victimes d'hypersomnie et deux patients atteints de narcolepsie. Dans tous les cas, une régularisation de l'architecture du sommeil a été observée par polysomnographie. Suivant les patients, un ou plusieurs des éléments du sommeil (continuité du sommeil, latence de la première période de sommeil paradoxal, temps d'endormissement) a été normalisé totalement ou partiellement.
- Troubles dysphoriques prémenstruels :
Onze femmes avec un diagnostic des troubles dysphoriques prémenstruels DSM-IV ont été traitées avec le milnacipran à la dose de 100 mg/jour pendant trois à six mois. Chez neuf femmes, une amélioration générale de l'ensemble de la symptomatologie a été remarquée et en particulier des symptômes associés au manque d'énergie et à la labilité d'affect. Le produit a été bien toléré par l'ensemble des patientes traitées.

• Troubles de l'alimentation :

L'effet du milnacipran sur les symptômes de l'anorexie et de la boulimie nerveuses a été étudié chez vingt et un jeunes femmes (treize anorexiques et huit boulimiques) ayant toutes les critères du diagnostic d'après le DSM-IV. Milnacipran a été administré à des doses allant de 50 à 200 mg/jour pendant six à huit semaines. Dix anorexiques ont signalé une augmentation de leur poids corporel ainsi qu'une diminution de la mauvaise perception de leur corps. Les quelques cas de nausée qui ont été rapportés en début de traitement n'ont pas empêché le maintien du traitement. Quatre boulimiques ont rapporté une diminution des périodes d'alimentation excessive ("bingues") avec une diminution parallèle de la fréquence d'auto-induction du vomissement. Une patiente qui n'a pas répondu, a utilisé une forte dose de milnacipran (400 mg) pour se faire vomir suite à des périodes d'alimentation excessive. Aucun autre effet secondaire n'a été signalé.

REVENDICATION

Utilisation du milnacipran pour la préparation
d'un médicament destiné au traitement des attaques de
5 panique, troubles post-traumatiques, phobie sociale,
troubles obsessionnels-compulsifs, désintoxication
toxicomaniaque, troubles du sommeil, troubles dysphoriques
prémenstruels et troubles de l'alimentation.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçue par le Bureau International le 31 Juillet 1998 (31.07.98);
revendication originale modifiée (1 page)]

- 5 Utilisation du milnacipran pour la préparation d'un
médicament destiné au traitement des troubles post-
traumatiques, de la phobie sociale, de la désintoxication
toxicomaniaque, des troubles du sommeil, des troubles
dysphoriques prémenstruels et des troubles de
10 l'alimentation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/FR 98/00320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANSSEAU: "Pilot study of milnacipran in panic disorder" EUR. PSYCHIATRY, vol. 6, no. 2, 1991, pages 103-106, XP002045908 see the whole document ---	1
X	PAPART: "Milnacipran et trouble obsessionnel-compulsif : étude d'un cas" PSYCHIATR. PSYCHOBIOL., vol. 5, no. 5, 1990, pages 325-328, XP002045909 see the whole document ---	1 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 1998

Date of mailing of the international search report

01/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/FR 98/00320

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HASHIMOTO: "Serotonin reuptake inhibitors reduce conditioned fear stress-induced freezing behavior in rats" PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 123, no. 2, January 1996, pages 182-186, XP002045910 see the whole document ---	1
X	LOONEN: "Dealing with sadness, madness and hostility" PHARM. WEEKBL. SCI. ED., vol. 14, no. 4a, 1992, pages 206-222, XP002045911 see page 209, right-hand column, paragraph 1; table 1 see page 212 see page 214 ---	1
Y	MORET C ET AL: "BIOCHEMICAL PROFILE OF MIDALCIPRAN (F 2207), 1-PHENYL-U-DIETHYL-AMINOCARBONYL-2-AMINOMETHYL-CYCLOPROPANE (Z) HYDROCHLORIDE, A POTENTIAL FOURTH GENERATION ANTIDEPRESSANT DRUG" NEUROPHARMACOLOGY, vol. 24, no. 12, 1 December 1985, pages 1211-1219, XP000195985 see the whole document ---	1
Y	EP 0 687 472 A (ELLI LILLY AND COMPANY) 20 December 1995 see page 2, line 10 - line 33 see page 13, line 36 - line 58 see page 14, line 1 - line 36 ---	1
P,X	EP 0 792 649 A (ELI LILLY AND COMPANY) 3 September 1997 see page 2 see page 13 - page 16 ---	1
A	SERRE: "An early clinical trial of midalcipran, 1-phenyl-1-diethyl aminocarbonyl 2-aminomethyl cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant" CURR. THER. RES., CLIN. EXP., vol. 39, no. 1, 1986, pages 156-164, XP002045912 see abstract see page 163 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/FR 98/00320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 687472	A 20-12-1995	AU 685510 B AU 7742194 A CA 2134038 A,C CN 1113436 A CZ 9402624 A HU 71582 A JP 8003035 A NO 944046 A NZ 264774 A PL 305701 A US 5532250 A US 5552429 A US 5538992 A US 5532268 A US 5532264 A US 5532244 A ZA 9408357 A	22-01-1998 04-01-1996 17-12-1995 20-12-1995 17-01-1996 28-12-1995 09-01-1996 18-12-1995 27-07-1997 27-12-1995 02-07-1996 03-09-1996 23-07-1996 02-07-1996 02-07-1996 24-04-1996
EP 792649	A 03-09-1997	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. Internationale No
PCT/FR 98/00320

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/165

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ANSSEAU: "Pilot study of milnacipran in panic disorder" EUR. PSYCHIATRY, vol. 6, no. 2, 1991, pages 103-106, XP002045908 voir le document en entier ---	1
X	PAPART: "Milnacipran et trouble obsessionnel-compulsif : étude d'un cas" PSYCHIATR. PSYCHOBIOL., vol. 5, no. 5, 1990, pages 325-328, XP002045909 voir le document en entier ---	1 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgarion orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23 juin 1998

01/07/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gac, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. Internationale No

PCT/FR 98/00320

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HASHIMOTO: "Serotonin reuptake inhibitors reduce conditioned fear stress-induced freezing behavior in rats" PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 123, no. 2, janvier 1996, pages 182-186, XP002045910 voir le document en entier ---	1
X	LOONEN: "Dealing with sadness, madness and hostility" PHARM. WEEKBL. SCI. ED., vol. 14, no. 4a, 1992, pages 206-222, XP002045911 voir page 209, colonne de droite, alinéa 1; tableau 1 voir page 212 voir page 214 ---	1
Y	MORET C ET AL: "BIOCHEMICAL PROFILE OF MIDALCIPRAN (F 2207), 1-PHENYL-U-DIETHYL-AMINOCARBONYL-2-AMINOMETHYL-CYCLOPROPANE (Z) HYDROCHLORIDE, A POTENTIAL FOURTH GENERATION ANTIDEPRESSANT DRUG" NEUROPHARMACOLOGY, vol. 24, no. 12, 1 décembre 1985, pages 1211-1219, XP000195985 voir le document en entier ---	1
Y	EP 0 687 472 A (ELLI LILLY AND COMPANY) 20 décembre 1995 voir page 2, ligne 10 - ligne 33 voir page 13, ligne 36 - ligne 58 voir page 14, ligne 1 - ligne 36 ---	1
P,X	EP 0 792 649 A (ELI LILLY AND COMPANY) 3 septembre 1997 voir page 2 voir page 13 - page 16 ---	1
A	SERRE: "An early clinical trial of midalcipran, 1-phenyl-1-diethylaminocarbonyl 2-aminomethyl cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant" CURR. THER. RES., CLIN. EXP., vol. 39, no. 1, 1986, pages 156-164, XP002045912 voir abrégé voir page 163 -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Deme. Internationale No

PCT/FR 98/00320

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 687472	A	20-12-1995	AU 685510 B AU 7742194 A CA 2134038 A,C CN 1113436 A CZ 9402624 A HU 71582 A JP 8003035 A NO 944046 A NZ 264774 A PL 305701 A US 5532250 A US 5552429 A US 5538992 A US 5532268 A US 5532264 A US 5532244 A ZA 9408357 A	22-01-1998 04-01-1996 17-12-1995 20-12-1995 17-01-1996 28-12-1995 09-01-1996 18-12-1995 27-07-1997 27-12-1995 02-07-1996 03-09-1996 23-07-1996 02-07-1996 02-07-1996 24-04-1996
EP 792649	A	03-09-1997	AUCUN	